

L4 ANSWER 8 OF 36 CAPLUS COPYRIGHT 2003 ACS  
 AN 1994:534147 CAPLUS  
 DN 121:134147  
 TI Preparation of imidazo[1,5-a]pyrimidines and their use as fungicides  
 IN Irikura, Tsutomu; Suzue, Seigo; Murayama, Satoru; Kinoshita, Susumu  
 PA Kyorin Seiyaku Kk, Japan  
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp.  
 CODEN: JKXXAF

DT Patent  
 LA Japanese

FAN.CNT 1

|      | PATENT NO.     | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|------|----------------|------|----------|-----------------|----------|
| PI   | JP 06049070    | A2   | 19940222 | JP 1991-205621  | 19910723 |
| PRAI | JP 1991-205621 |      |          |                 |          |

OS MARPAT 121:134147

AB Imidazo[1,5-a]pyrimidines I [A = (un)substituted thienyl] and their salts, useful as fungicides, are prep'd. by treatment of (thenoylaminomethyl)pyrimidines II (A = same as above) with condensation agents. Refluxing 1.3 g II (A = 2-thienyl) with POCl<sub>3</sub> for 3 h gave 0.56 g I (A = 2-thienyl), which inhibited Candida albicans 3147 at MIC 3.13 μg/mL. MIC values against Microporus canis, Aspergillus fumigatus, and Trichophyton mentagrophytes are also disclosed.

IT 103053-68-5P 103053-71-0P 103053-72-1P

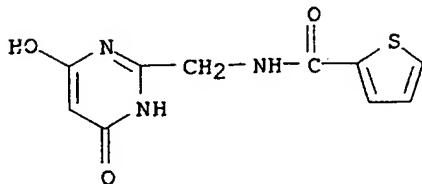
103053-73-2P 103053-74-3P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and intramol. cyclocondensation of)

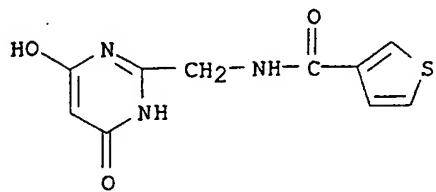
RN 103053-68-5 CAPLUS

CN 2-Thiophenecarboxamide, N-[(1,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 103053-71-0 CAPLUS

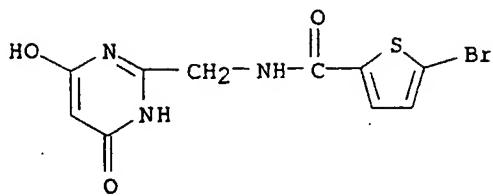
CN 3-Thiophenecarboxamide, N-[(1,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 103053-72-1 CAPLUS

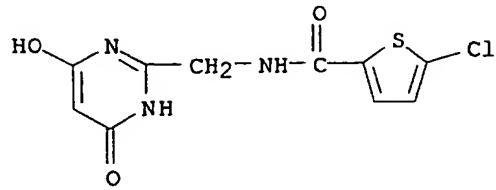
CN 2-Thiophenecarboxamide, 5-bromo-N-[(1,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-2-

pyrimidinyl)methyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



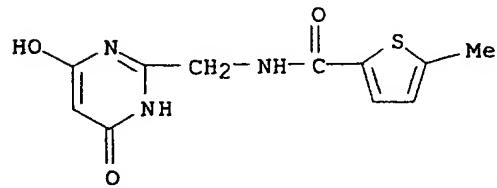
RN 103053-73-2 CAPLUS

CN 2-Thiophenecarboxamide, 5-chloro-N-[(1,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



RN 103053-74-3 CAPLUS

CN 2-Thiophenecarboxamide, N-[(1,4-dihydro-6-hydroxy-4-oxo-2-pyrimidinyl)methyl]-5-methyl- (9CI) (CA INDEX NAME)



# BEST AVAILABLE COPY

WEST

[Generate Collection](#)

[Print](#)

Search Results - Record(s) 1 through 1 of 1 returned.

1. Document ID: JP 06049070 A

L2: Entry 1 of 1

File: JPAB

Feb 22, 1994

PUB-NO: JP406049070A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 06049070 A

TITLE: IMIDAZO(1,5-A)PYRIMIDINE DERIVATIVE

PUBN-DATE: February 22, 1994

INVENTOR-INFORMATION:

| NAME              | COUNTRY |
|-------------------|---------|
| IRIKURA, TSUTOMU  |         |
| SUZUE, SEIGO      |         |
| MURAYAMA, SATORU  |         |
| KINOSHITA, SUSUMU |         |

ASSIGNEE-INFORMATION:

| NAME                     | COUNTRY |
|--------------------------|---------|
| KYORIN PHARMACEUT CO LTD |         |

APPL-NO: JP03205621

APPL-DATE: July 23, 1991

US-CL-CURRENT: 544/281

INT-CL (IPC): C07D 487/04; A61K 31/505

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a new imidazo[1,5-a]pyrimidine derivative useful as an antimycotic for animals and fishes and a food preservative.

CONSTITUTION: The compound of formula I [A is (substituted) thienyl], for example, 2,4-dichloro-6-(2-thienyl)imidazo[1,5-a]pyrimidine. The compound of formula I is obtained by treating a thienoylaminomethylpyrimidine derivative of formula II with a condensing agent. The starting substance of formula II is new and obtained by starting the operations with the reaction between A- COCl and NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOR<sub>4</sub>.HCl.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

[Full](#) | [Title](#) | [Citation](#) | [Front](#) | [Review](#) | [Classification](#) | [Date](#) | [Reference](#) | [Sequences](#) | [Attachments](#) | [KMC](#) |  
[Draw Desc](#) | [Clip Img](#) | [Image](#) |

[Generate Collection](#)

[Print](#)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-49070

(43)公開日 平成6年(1994)2月22日

(51)Int.Cl.  
C 07 D 487/04  
// A 61 K 31/505

識別記号  
144  
ADZ

府内整理番号  
7019-4C  
9360-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 有 発明の数 3(全 6 頁)

(21)出願番号 特願平3-205621  
(62)分割の表示 特願昭59-165468の分割  
(22)出願日 昭和59年(1984)8月7日

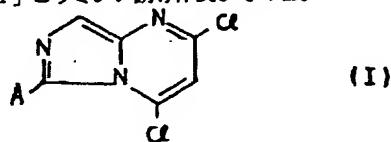
(71)出願人 000001395  
杏林製薬株式会社  
東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地  
(72)発明者 入倉 勉  
東京都練馬区大泉学園町7丁目10番28号  
(72)発明者 鈴江 清吾  
埼玉県久喜市青葉4丁目13番地の4  
(72)発明者 村山 哲  
栃木県下都賀郡野木町大字友沼6095番地  
(72)発明者 木下 進  
栃木県下都賀郡野木町大字友沼卯ノ木5932  
番地  
(74)代理人 弁理士 美浦 清

(54)【発明の名称】 イミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体

(57)【要約】

【目的】 より有用性の高い抗真菌剤の開発。

【構成】 次の一般式(I)で示されるイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体及びその塩。

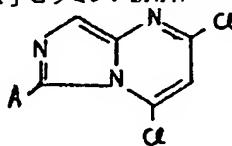


【式中Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす】

1

## 【特許請求の範囲】

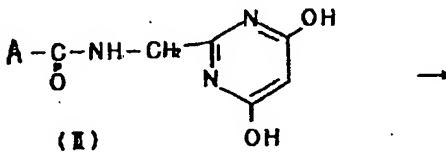
【請求項1】 一般式(I)で示されるイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体およびその塩。



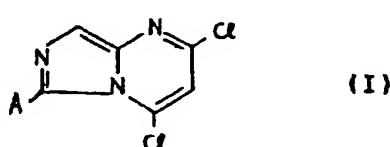
(I)

【式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。】

【請求項2】 一般式(II)で示されている化合物を総合剤で処理することを特徴とする一般式(I)で示されるイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体の製造方法。



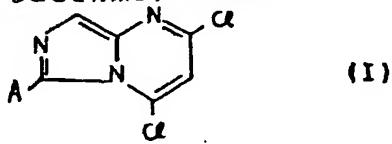
→



(I)

【式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。】

【請求項3】 一般式(I)で示されるイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗真菌剤。



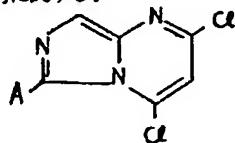
(I)

【式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、一般式(I)で示されるイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体およびその塩に関する。さらに詳しくは抗真菌活性を有するイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体およびその塩、それらの製造方法ならびにそれを有効成分として含有する抗真菌剤に関する。



(I)

2  
【式中、Aは置換されていてもよいチエニル基を表わす。】

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 近年、広域抗生物質、ステロイドホルモン剤、制癌剤、免疫抑制剤等の汎用により世界的に真菌症が増加しているが、これに有効な薬剤は少ない。現在治療に使用されている薬物は、ポリエンマクロライド系およびイミグゾール系化合物程度であって、さらに有用性の高い抗真菌剤の開発が望まれている。

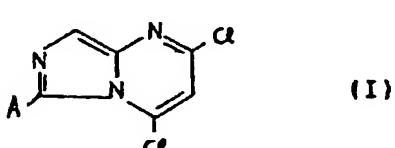
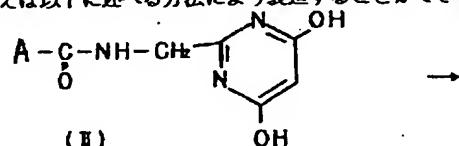
## 【0003】

【課題を解決するための手段】 そこで、本発明者らはより有用性の高い抗真菌剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている抗真菌剤とは基本構造を全く異にした新規なイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体が広範囲な真菌に対し既存品よりも強力な活性を有することを見出した。

【0004】 本発明の一般式(I)で示される化合物およびその塩は文献記載の新規化合物であって、抗菌作用特に真菌類に対する抗菌活性が強く、医薬のみならず動物用薬、魚介用薬、食品防腐剤として種々の形態で使用することができる。

【0005】 一般式(I)で示される化合物の塩としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、酒石酸、メタンスルホン酸の如き無機もしくは有機酸との塩があげられる。

【0006】 本発明の一般式(I)で示される化合物は例えば以下に述べる方法により製造することができる。

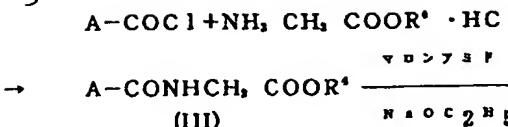


(I)

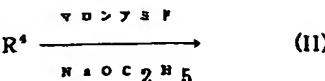
【式中、Aは前記に同じ。】 すなわち一般式(II)で示されるテノイルアミノメチルビリミジン誘導体と総合剤例えば塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル等で処理することにより一般式(I)で示されるイミダゾ[1, 5-a]ビリミジン誘導体を得ることができる。

【0007】 これらの反応の出発物質であるテノイルアミノメチルビリミジン誘導体(II)も新規物質であって下記の経路により製造される。

3



4



[式中、R<sup>4</sup> は低級アルキル基を表わす。] すなわちグリシンエステル塩酸塩と種々の塩化テノイル誘導体を反応させて得たN-アシル誘導体 (III)をエタノール中で塩基の存在下に、マロンアミドと縮合させることにより前記の誘導体 (II)を得ることができる。

前記の説明用（II）をNすることとする。

〔0008〕 10 〔表1〕

\* 示す。抗真菌試験は倍数希釈による寒天平板法により各化合物の最小発育阻止濃度を測定することによって調べた。表1からも明らかなく、本発明化合物は真菌に対し、強力な抗菌活性を有する。

[0009]

[0008]

10 【表1】

【発明の効果】次に本発明化合物の抗真菌活性を表1に\*

### 抗真菌活性

| 試験菌株  | 最小発育阻止濃度(MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) |       |       |       |       |
|---|---|-------|-------|-------|-------|
|   | 実施例1                                    | 実施例2  | 実施例3  | 実施例4  | 実施例5  |
| キャンディダ アルビカンス<br>( <i>Candida albicans</i> 3147)                      | 3. 13                                   | 3. 13 | 0. 78 | 0. 20 | 1. 56 |
| キャンディダ アルビカンス<br>( <i>Candida albicans</i> 1PO-1110)                  | 1. 56                                   | 6. 25 | 0. 78 | 0. 78 | 6. 25 |
| キャンディダ アルビカンス<br>( <i>Candida albicans</i> 1PO-1590)                  | 1. 56                                   | 3. 13 | 3. 13 | 0. 20 | 6. 25 |
| キャンディダ アルビカンス<br>( <i>Candida albicans</i> MTU-1212)                  | 6. 25                                   | 6. 25 | 0. 78 | 1. 56 | 3. 13 |
| キャンディダ アルビカンス<br>( <i>Candida albicans</i> KYF-112)                   | 6. 25                                   | 12. 5 | 3. 13 | 0. 39 | 6. 25 |
| キャンディダ ステラテデア<br>( <i>Candida stellata</i> 1PO-1398)                  | 1. 56                                   | 6. 25 | 0. 78 | 0. 78 | 1. 56 |
| ミクロスボルム カニス<br>( <i>Microsporum canis</i> 200106)                     | 1. 56                                   | 1. 56 | 0. 78 |       |       |
| アスペルギルス フミガータス<br>( <i>Aspergillus fumigatus</i> MTU-06012)           | 6. 25                                   | 3. 13 | 3. 13 |       |       |
| トリコフィトン メンタグロフィーテス<br>( <i>Trichophyton mentagrophytes</i> MTR-19003) | 1. 56                                   | 1. 56 | 1. 56 | 0. 78 | 1. 56 |
| トリコフィトン メンタグロフィーテス<br>( <i>Trichophyton mentagrophytes</i> MTR-19005) | 1. 56                                   | 0. 78 | 0. 78 | 0. 78 | 1. 56 |

(0010) 次にマウス (ICR) 全身感染症に対する 40※明する。

効果を示す。1群5匹のマウスを用い、カンジダ・アルビカンス (*C. albicans* KYF-1385, 接種菌量, 2.6- $7.2 \times 10^6$  個/マウス) を腹腔内に感染させた。感染後、本発明化合物を 100mg/kg/day として 4 日間、1 日 2 回、経口で投与した。

【0011】本発明化合物の有効性は無処置のコントロールと共に図1及び図2に示した。これらより明らかのように本発明化合物はコントロールに比べ有効である。

[0012]

【実施例】以下実施例をあげて本発明をさらに詳細に説く。

【0013】(实施例1)

## 2, 4-ジクロロ-6-(2-チエニル)イミダゾ

### [1, 5-a] ピリミジン

2-(2-テノイルアミノメチル)-4,6-ジヒドロキシピリミジン 1.3gにオキシ塩化リン10mIを加え、油浴上で3時間加熱還流する。余剰のオキシ塩化リンを減圧下留去した後、残渣に炭酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを減圧留去

5

6

ン溶出)により精製し、さらにエタノールより再結晶す  
ると黄色板状晶として目的物を0.56g得る。  
\*融点 152~153°C  
\*【0014】

元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>SCl<sub>2</sub>)

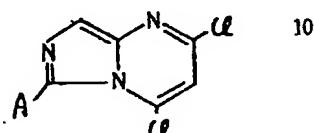
C H N

計算値 (%) 44.46 1.87 15.56

実測値 (%) 44.32 1.67 15.56

【0015】実施例1と同様な方法で以下と化合物を得  
た。

【0016】



※

| 実施例 | A | 分子式  | 融点 (°C) | 元素分析値 (%)      |              |                | 計算値<br>実測値 |   |
|-----|---|--|---------|----------------|--------------|----------------|------------|---|
|     |   |  |         | C              | H            | N              | C          | H |
| 2   |   | C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S   | 146~147 | 44.46<br>44.25 | 1.87<br>1.69 | 15.56<br>15.68 |            |   |
| 3   |   | C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> SBr | 164~165 | 34.41<br>34.67 | 1.16<br>1.03 | 12.84<br>12.00 |            |   |
| 4   |   | C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> S   | 166~167 | 39.43<br>39.29 | 1.32<br>1.16 | 13.80<br>13.99 |            |   |
| 5   |   | C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S   | 117~118 | 46.49<br>46.39 | 2.48<br>2.38 | 14.79<br>15.00 |            |   |

【0018】次に中間体であるアシリアミノアルキルピ  
リミジン誘導体(II)の製造法について以下の参考例で  
説明する。

【0019】(参考例1)

2-(2-テノイルアミノメチル)-4,6-ジヒドロ  
キシピリミジン  
(i) N-(2-テノイル)グリシンエチルエステル  
グリシンエチルエステル塩酸塩22gおよび無水炭酸カリ  
ウム86gを水600mlに溶解し、ベンゼン600mlおよびエ  
ーテル400mlを加え室温で攪拌する。2-テノイルクロ  
ライド25gをベンゼン100mlに溶解した溶液を約30分間  
で滴下し、その後2時間室温で攪拌する。有機層を分液  
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下留去すると無色  
結晶を得る。これをエタノールより再結晶し無色アリズ★

元素分析値 (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S)

C H N

計算値 (%) 47.80 3.61 16.72

実測値 (%) 47.83 3.67 16.90

★ム晶として目的物を23g得る。

融点 82~83°C

【0020】(ii) 2-(2-テノイルアミノメチル)

-4,6-ジヒドロキシピリミジン

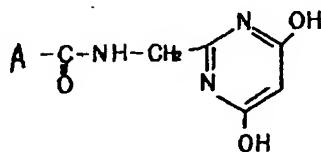
ナトリウム1.4gをエタノール120mlに溶解し、これに  
マロンアミド3.8gを加え油浴上60°Cで1時間攪拌す  
る。N-(2-テノイル)グリシンエチルエステル8g  
をこれに加え6時間加熱還流する。エタノールを留去し  
残渣に水を加え酢酸で中和する。析出する結晶を汎取  
し、ジメチルホルムアミド(DMF)より再結晶して無  
色結晶として目的物を2.8g得る。

融点 270~275°C(分解)

【0021】

【0022】参考例1と同様の方法で以下の化合物を得た。  
\*【0024】

【0023】



\*

| 参考例 | A | 分子式  | 融点(°C)            |
|-----|---|--|-------------------|
| 2   |   | $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$    | > 300             |
| 3   |   | $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{BrS}$  | 250 ~ 255<br>(分解) |
| 4   |   | $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3\text{ClS}$  | > 300             |
| 5   |   | $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ | 269 ~ 276<br>(分解) |

【図面の簡単な説明】

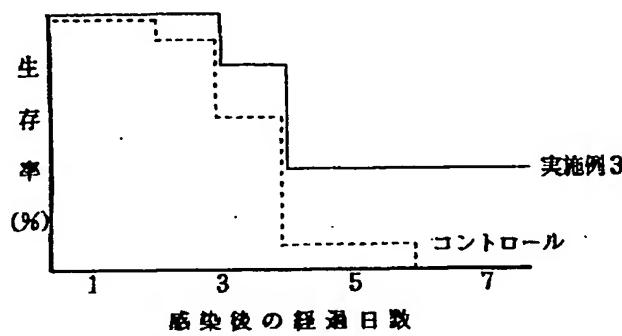
【図1】実施例3の化合物の経口投与によるマウス・カンジダ感染症における効果を示す図表である。

※【図2】実施例4の化合物の経口投与によるマウス・カンジダ感染症における効果を示す図表である。

※

【図1】

カンジダ・アルビカヌス KYF-1385

 $2.6 \times 10^6$  個/マウス

【図2】

カンジダ・アルビカンス KYF-1385

 $1.1 \times 10^6$  個/マウス